

***Cryptococcus neoformans*, HIV E INFECÇÃO OPORTUNA: EXPLORANDO FATORES DE VIRULÊNCIA, PATOGENICIDADE, DIAGNÓSTICO E DESAFIOS TERAPÊUTICOS**

Cryptococcus neoformans, HIV AND OPPORTUNISTIC INFECTION: EXPLORING
VIRULENCE FACTORS, PATHOGENICITY, DIAGNOSIS AND THERAPEUTIC
CHALLENGES.

FRÓES, Bruna Rojas¹; RIBEIRO, Lumara Aparecida¹; Thaisy Pacheco²,

¹Graduanda do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco

²Professora Doutora do Curso de Biomedicina da Universidade São Francisco.

bruna.froes@mail.usf.edu.br
lumara.ribeiro@mail.usf.edu.br

RESUMO. A Criptococose, uma infecção fúngica oportunista desencadeada pelos *Cryptococcus*, notadamente a espécie *Cryptococcus neoformans*, assume significativa relevância em indivíduos com o sistema imunológico comprometido, especialmente naqueles infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Em pacientes imunocomprometidos, a criptococose se manifesta como uma infecção oportunista comum, resultando em diversas manifestações sistêmicas, destacando-se a meningite criptocócica. A imunossupressão associada à infecção pelo HIV cria um ambiente propício para a disseminação do fungo, com maior impacto no sistema nervoso central. A cápsula, componente crucial dos *Cryptococcus*, desempenha papel fundamental na patogenicidade, conferindo proteção ao fungo contra as respostas imunológicas do hospedeiro. Além disso, fatores de virulência como a melanina, responsável pela pigmentação do fungo, e a termotolerância, que permite a sobrevivência em temperaturas elevadas, contribuem para a capacidade adaptativa e virulência do *Cryptococcus*. O artigo analisa como a criptococose se desenvolve em pacientes com HIV, investigando as interações entre fatores de virulência, como cápsula, melanina e termotolerância, e a resposta imunológica comprometida. Enfatiza a relevância do diagnóstico precoce e do tratamento eficaz diante das complexidades dessa infecção oportunista em indivíduos imunossuprimidos.

Palavras-chave: *Cryptococcus neoformans*; HIV; fatores de virulência; infecção oportunista.

ABSTRACT. Cryptococcosis, a fungal opportunistic infection triggered by *Cryptococcus*, notably the species *Cryptococcus neoformans*, assumes significant relevance in individuals with compromised immune systems, especially those infected with the human immunodeficiency virus (HIV). In immunocompromised patients, cryptococcosis manifests as a common opportunistic infection, resulting in various systemic manifestations, notably cryptococcal meningitis. Immunosuppression associated with HIV infection creates a conducive environment for the fungus to spread, with a greater impact on the central nervous system. The capsule, a crucial component of *Cryptococcus*, plays a fundamental role in pathogenicity by providing protection to the fungus against host immune responses. Additionally, virulence factors such as melanin, responsible for fungal pigmentation, and thermotolerance, enabling survival at elevated temperatures, contribute to *Cryptococcus*' adaptive capability and virulence. The article examines how cryptococcosis develops in

HIV-infected patients, investigating the interactions among virulence factors such as the capsule, melanin, and thermotolerance, and the compromised immune response. It emphasizes the importance of early diagnosis and effective treatment in the face of the complexities of this opportunistic infection in immunosuppressed individuals.

Keywords: *Cryptococcus neoformans*; HIV; virulence factors; opportune infection.

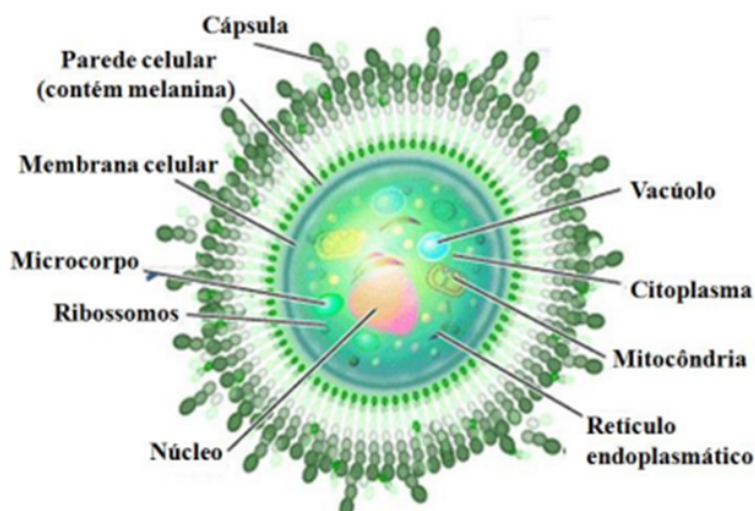
INTRODUÇÃO

Cryptococcus neoformans

Cryptococcus é um fungo patogênico que causa infecções em indivíduos imunocomprometidos, como pacientes com HIV, transplantados de órgãos, diabéticos, entre outros. Até 1950, muitas nomenclaturas foram utilizadas para o gênero, quando finalmente *Cryptococcus* foi definido e classificado no filo *Basidiomycota*, classe *Tremellomycetes* e ordem *Tremellales* (ESPANÃ, 2017).

O gênero *Cryptococcus* engloba diversas espécies de notável importância clínica e epidemiológica, notadamente *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* (JÚNIOR, 2015). Quando observadas microscopicamente, podemos observar as células desses microrganismos como leveduras arredondadas de 3 a 8 micrômetros de diâmetro, envoltas por cápsula mucopolissacarídea. Esta última característica está intimamente relacionada à capacidade invasiva e patogênica do fungo (OLIVEIRA, 2018). Essas leveduras não fermentativas possuem a habilidade de assimilar o inositol como única fonte de carbono, bem como produzir urease (OLIVEIRA, 2017).

Figura 1 - Estruturas de *Cryptococcus neoformans*



Fonte: Holtry, 2020.

Cryptococcus neoformans caracteriza-se como saprófito, isto é, adquire seus nutrientes através da decomposição de matéria orgânica morta ou em decomposição. Esta espécie possui uma parede celular robusta, composta por quitina, α e β -glucanas,

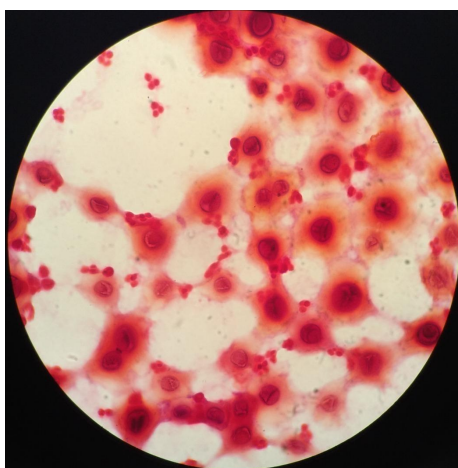
galactomananas e proteínas. Esta composição não apenas confere ao microrganismo sua estrutura celular e proteção física, mas também desempenha um papel crucial em processos de sinalização celular (MIRANDA, 2019). Quando cultivados em meios de cultura, esses fungos formam colônias mucóides — isto é, viscosas — e exibem uma coloração esbranquiçada (MIKOBİ, 2021).

Durante seu processo reprodutivo, os fungos do gênero *Cryptococcus* geram células de levedura que possuem características específicas: são estruturas secas, leves e encapsuladas, tornando-as facilmente aerossolizáveis (MIKOBİ, 2021). Além disso, demonstram termotolerância, permanecendo viáveis em temperaturas de 35 a 37°C (RIBEIRO, 2017). Embora exista uma relação evidente entre as leveduras *C. neoformans* e *C. gattii*, é imperativo destacar as diferenças significativas que apresentam tanto em aspectos epidemiológicos quanto nas manifestações clínicas em humanos. *C. neoformans*, a espécie mais prevalente, tende a afetar predominantemente indivíduos com sistema imunológico comprometido, agindo como um patógeno oportunista. Em contraste, *C. gattii* mostra uma incidência inferior, mas possui a capacidade de provocar doenças até mesmo em pacientes com sistema imunológico competente (ZARAGOZA, 2018).

Quanto aos locais onde essas espécies de *Cryptococcus* são encontradas, observam-se diferenças dispare. *C. neoformans* é amplamente distribuído pelo mundo, frequentemente associado a excrementos de aves (principalmente pombos) e, consequentemente, é responsável pela maioria das infecções humanas. Por outro lado, *C. gattii* é mais comumente encontrado em regiões tropicais e subtropicais, associado a várias espécies de árvores (principalmente eucaliptos). Essa diferenciação na epidemiologia e ecologia justifica a menor incidência de doenças humanas causadas por essa espécie (SRIKANTA 2014).

Os fungos do gênero *Cryptococcus* demonstram uma notável habilidade em influenciar a resposta imunológica humana, atuando nas células do sistema imune para facilitar sua entrada, estabelecimento e a propagação da doença. Ademais, diversos mecanismos de patogênese desempenham papéis cruciais na gravidade da enfermidade, incluindo a capacidade de mudança morfológica do fungo e sua interação com os fagócitos do hospedeiro. Essa interação possibilita ao *Cryptococcus* spp. a disseminação do pulmão para o sistema nervoso central (MAY, *et al.*; 2015).

Figura 2 - Estrutura do *Cryptococcus neoformans* em Coloração de Gram



Fonte: Cedida por Nathália Lima Rocha. Acervo pessoal.

Virulência e patogenicidade

A virulência se refere ao grau em que um organismo pode se manifestar como patogênico, enquanto a patogenicidade diz respeito à capacidade desse organismo de induzir doenças em um hospedeiro (SAÚDE, 2023). Dentro desse contexto, existem patógenos de baixa virulência, que resultam em sintomas leves ou mesmo assintomáticos, e apresentam um menor nível de periculosidade. Por outro lado, há patógenos altamente virulentos que frequentemente provocam doenças ao serem introduzidos no corpo humano, acarretando consequências graves, como falência de órgãos e sistemas, e até mesmo a morte (TEXTS, 2020).

A patogenicidade dos fungos é medida diante a um conjunto de elementos, que estimulam diversas respostas ao hospedeiro. Existem diversas habilidades dos fungos, um deles é justamente a facilidade de penetração nos tecidos e a invasão em órgãos e fluidos do corpo, podendo assim gerar lesão tecidual. Caso o fungo provoque a lesão tecidual ele é considerado um fungo patogênico (FRANÇA, et al.; 2018).

A virulência e a patogenicidade do *C. neoformans* estão intrinsecamente ligadas aos seus fatores de virulência. Estes fatores, característicos de fungos patogênicos, facilitam seu crescimento e proliferação nas condições oferecidas pelo hospedeiro e são cruciais para a progressão da infecção e o desenvolvimento de processos patológicos. (NASCIMENTO, 2018).

C. neoformans é o principal agente etiológico da criptococose, infecção que ocorre pela inalação de leveduras e esporos que causa infecção pulmonar e atinge o sistema nervoso central (OLIVEIRA, 2020).

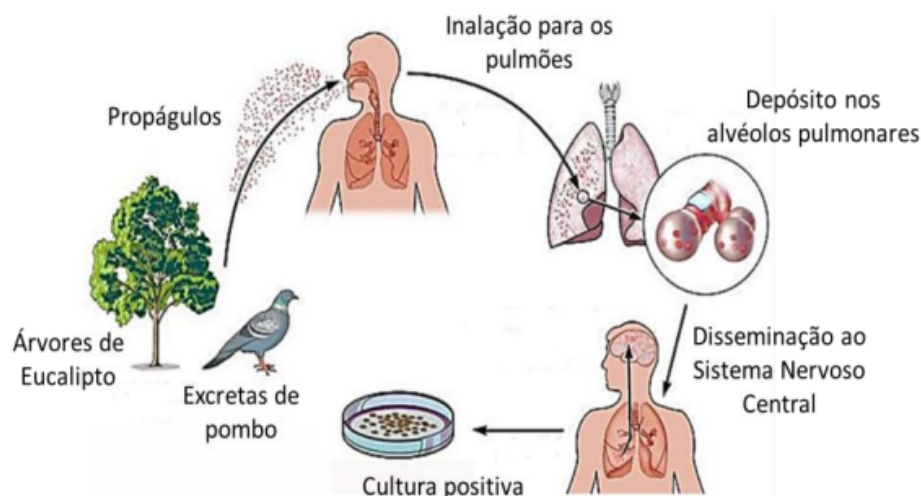
Criptococose

A Criptococose é um tipo de micose causada pelo *Cryptococcus spp.* Apresentando uma morbidade e mortalidade acentuada, que, por sua vez, podem acometer indivíduos imunocomprometidos e imunocompetentes (ARAÚJO, 2022). A Criptococose, emerge como um desafio clínico de considerável impacto. A fonte desses fungos frequentemente se encontra nas excretas de aves, com destaque para pombos, cujas fezes se disseminam pelo ar e pelo ambiente circundante (LIMA, 2023).

Decorrente da inalação de esporos das leveduras de *C. neoformans*, a criptococose se manifesta de maneiras diversas, variando de quadros assintomáticos a formas graves. Estas infecções podem restringir-se aos pulmões ou disseminar-se até o Sistema Nervoso Central (SNC), culminando em condições como a meningite ou a meningoencefalite criptocócica, especialmente em indivíduos com comprometimento imunológico (OLIVEIRA, 2020).

A infecção ocorre do modo inalatório, ou seja, pela entrada das leveduras pelo trato respiratório, afetando primeiramente os pulmões (Figura 3) e posteriormente com tropismo para o sistema nervoso central, ocasionalmente atingindo outros órgãos. O desenvolvimento da infecção por *C. neoformans* está intimamente relacionada aos quadros de imunossupressão, gerando assim, um agravamento da doença, sendo requisitada uma terapêutica supressiva antifúngica, somado ao tratamento antirretroviral previamente estabelecido, tendo um efeito debilitante por mais tempo nos pacientes (PIZANI, 2015).

Figura 3 - Principal via de transmissão da Criptococose



Fonte: Pimentel, 2017

Posterior a inalação das leveduras do *C. neoformans*, podem se dispersar para diversos tecidos, com maior frequência se alastram para o cérebro e meninges, apresentando tipicamente lesões intracerebrais multifocais e microscópicas. Por menor que seja o comprometimento pulmonar, sendo pouco perigoso, a meningite criptocócica que é uma complicação da criptococose, é potencialmente fatal e exige um tratamento extremamente agressivo (REVANKAR, 2021). Entre as micoses sistêmicas, a criptococose se apresenta como a segunda causa de mortalidade tendo aproximadamente uma letalidade de 45% a 65% (MACHADO, 2015).

Os criptococos no geral tem a capacidade de realizar uma latência prolongada nas células hospedeiras e na maioria dos casos em seres humanos, o primeiro contato, ou seja, o encontro do organismo com o microrganismo ocorre na primeira infância. Pressupõem-se que uma grande maioria dos casos clínicos relacionados aos imunossuprimidos, se apresenta como uma reativação de uma infecção assintomática de primeiro contato da infância, podendo ter sido desencadeada por uma queda das células TCD4+ nos indivíduos infectados pelo HIV (MAY., *et al.*; 2015)

A criptococose pulmonar é a ocorrência mais comum nos casos de inalação deste fungo, atingindo tanto indivíduos imunocomprometidos quanto indivíduos saudáveis e com sistema imune 100% operante. O aspecto clínico da criptococose pulmonar se apresenta com sintomas como dor pleurítica, dispnéia, tosse produtiva e persistente, perda de peso, entre outros (FREIRE., *et al.*; 2017). Os pacientes com sistema imune saudável costumam ter uma equivalência maior de criptococose pulmonar, porém, algumas das vezes, estas lesões se curam espontaneamente, sem nem mesmo utilizar de terapias antifúngicas (REVANKAR, 2021)

Em um hospedeiro comum, a resposta imune eficaz já é suficiente para eliminar a maioria das leveduras inaladas, porém, quando se trata de um hospedeiro imunocomprometido, as células do microrganismo se proliferam, com isso, se distribuem hematogenicamente para o cérebro, tendo a capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica se adaptando ao novo local, ocorrendo então, sua multiplicação, podendo gerar por fim a meningite criptocócica e a meningoencefalite (KWON-CHUNG., *et al.*; 2014)

As manifestações clínicas da criptococose exibem variações de acordo com a região do corpo afetada e o estado imunológico do hospedeiro. Pacientes com sistemas imunes intactos tendem a vivenciar infecções sem sintomas notáveis, enquanto aqueles com imunodeficiências, como portadores do HIV, pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, diabetes, câncer em tratamento quimioterápico ou submetidos a transplantes, enfrentam o risco de disseminação sistêmica da infecção (PIZANI, et al.; 2017).

Antes da epidemia de infecções por HIV, a criptococose era frequentemente associada a pacientes debilitados por várias condições, como tumores e diabetes mellitus, além do uso contínuo de medicamentos. Com o passar dos anos, a disseminação do HIV trouxe consigo uma crise global de criptococose ligada à SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida), onde a supressão da imunidade celular facilitou o desenvolvimento de infecções oportunistas por parasitas, fungos, bactérias e vírus (MACHADO, 2015).

Os órgãos mais afetados pela infecção de *C. neoformans* são o SNC e o trato respiratório, porém, outros órgãos também podem ser comprometidos, dando origem a complicações graves (PREVENTION, 2020).

Meningite Criptocócica

A meningite, uma patologia inflamatória que afeta as leptomeninges, as membranas que revestem o cérebro, a medula espinhal e o LCR (Líquido Cefalorraquidiano), pode ser desencadeada por diferentes agentes infecciosos, como vírus, bactérias e fungos, bem como por fatores não infecciosos (LIMA, 2023). Alguns sintomas típicos da meningite ocorrem em menos de 30% dos infectados e em grande maioria se apresentam como meningite subaguda, implicando em cefaléia de iminência progressiva, vômitos, febre, evoluindo para comprometimento dos níveis de consciência, crises epiléticas, desorientação, distúrbios focais, entre outros sintomas (LOAIZA, et al.; 2021).

Dentro do espectro das meningites fúngicas, diversos agentes causadores podem ser atribuídos, sendo o fungo *C. neoformans* particularmente notório. Em cenários clínicos onde a meningite criptocócica está presente, uma identificação acurada e ágil da condição é vital, fundamentando a direção da pesquisa e estratégia de tratamento adequado (LIMA, 2023). A meningite criptocócica ocorre quando o microrganismo em questão ultrapassa a barreira hematoencefálica e se dissemina rapidamente. Esta complicação no geral tem uma prevalência associada com diversos fatores, sendo o mais importante o sistema imunológico dos pacientes, caso estejam enfraquecidos assumem um caráter grave (LIMA, et al.; 2021).

O estado imunológico do paciente desempenha um papel crucial na evolução desta patologia. O termo "imunocomprometidos" abrange indivíduos com algum tipo de imunodeficiência, seja devido a causas patológicas, infecções como o HIV ou tratamentos, como medicamentos ou transplantes (RIBEIRO, et al.; 2017). A infecção por *C. neoformans* em pacientes imunocomprometidos geralmente ocorre com poucos sintomas ou mesmo de forma assintomática. Com a imunodeficiência do paciente, a infecção pode ser reativada nos pulmões, resultando em sua disseminação pela corrente sanguínea. Devido à afinidade pelo sistema nervoso central, o patógeno tende a atravessar a barreira hematoencefálica, estabelecendo-se e causando meningite fúngica (LIMA, 2023).

Em pacientes com HIV, uma infecção como a apresentada, pode evoluir de forma rápida e até mesmo fatal. A disseminação da SIDA, na década de 80, elevou a criptococose ao

foco das discussões médicas, estabelecendo-a como uma das principais enfermidades infecciosas impactando aqueles que são HIV positivos (ALVES, 2022).

Destaca-se que *C. neoformans* pode ultrapassar a barreira hematoencefálica por três principais mecanismos: aproveitando um "Cavalo de Tróia" (macrófago infectado), penetrando pelas células do endotélio microvascular cerebral e invadindo de forma paracelular (EVANGELISTA, 2015).

O início da meningite criptocócica frequentemente assume a forma subaguda, com sintomas como cefaleia progressiva, febre e vômitos, seguidos por comprometimento da consciência, convulsões, desorientação e déficits neurológicos focais. Esses sintomas podem variar de semanas a anos, estendendo-se até mesmo por duas décadas sem que o paciente perceba a doença (LOAIZA., et al.; 2021).

Meningoencefalite criptocócica

C. neoformans representa uma ameaça significativa à saúde, especialmente no contexto de meningoencefalite, uma forma grave e avançada da infecção fúngica que não só incide sobre as meninges (meningite), mas também engendra inflamação nos tecidos cerebrais (encefalite). A confluência destas patologias resulta em um quadro clínico complexo, frequentemente associado à cefaléia, convulsões, confusão mental, anomalias nos nervos cranianos e distúrbios cognitivos (STOTT., et al.; 2021).

Na etapa inicial da infecção, *C. neoformans* utiliza um mecanismo de fungemia para ganhar acesso ao Sistema Nervoso Central (SNC), dissipando-se pelo sangue, um evento observado em cerca de 50% dos pacientes imunodeprimidos diagnosticados com criptococose. Posteriormente, o fungo realiza um ataque mais concentrado, movendo-se para o SNC, e propiciando a desenvoltura da meningoencefalite (JÚNIOR, 2015).

A vulnerabilidade do SNC ao fungo deve-se, em parte, à disseminação hematogênica e a fatores cruciais como a abundância de nutrientes propícios no líquido, a inatividade do sistema complemento e a resposta inflamatória atenuada do tecido cerebral. Nesse contexto, a meningoencefalite criptocócica ocorre e desenvolve-se, requerendo uma intervenção terapêutica imediata e intensiva devido à sua associação com elevadas taxas de mortalidade e sequelas graves, caso o tratamento antifúngico adequado seja negligenciado ou instituído tardiamente (OLIVEIRA, 2018).

Embora a meningoencefalite criptocócica tenha experimentado uma redução na incidência após a introdução de terapias antirretrovirais, ela permanece uma das principais causas de óbito em indivíduos com HIV ao redor do mundo (EL-ATOUM., et al., 2023). No Brasil, essa forma de criptococose se destaca como predominante, apresentando lacunas notáveis no diagnóstico precoce, conduzindo a taxas elevadas de mortalidade ou, quando há sobrevivência, deixando sequelas significativas, incluindo paralisia dos pares cranianos, e distúrbios visuais e auditivos (CAVALCANTE, 2017).

Além disso, é relevante notar que pacientes acometidos por meningite criptocócica, enquanto submetidos à terapia antirretroviral de alta atividade, estão substancialmente

predispostos a manifestar a síndrome inflamatória de reconstituição imunológica (IRIS), complicando ainda mais o quadro clínico (MOKOBI, 2021).

A crescente prevalência das infecções e doenças causadas por fungos patogênicos e oportunistas representa uma ameaça significativa à saúde global. A rápida evolução, disseminação e a crescente resistência fúngica aos tratamentos disponíveis colocam os profissionais de saúde diante de desafios contínuos e intrincados.

Nesse cenário, a elaboração de um artigo de revisão que se dedique aos fatores de virulência do *C. neoformans*, bem como à sua patogenicidade e aos obstáculos terapêuticos relacionados a infecções oportunistas, como aquelas que afetam indivíduos com HIV, assume um caráter de extrema importância. A compreensão aprofundada desses aspectos não só enriquecerá a percepção dos profissionais de saúde sobre os mecanismos subjacentes das infecções causadas pelo *C. neoformans*, mas também poderá orientar estratégias mais eficazes para o enfrentamento dessas condições desafiadoras. Assim, o objetivo deste estudo foi explorar os tratamentos atuais e os principais fatores de virulência associados a *C. neoformans*, bem como sua inter-relação com a patogenicidade e resistência a antifúngicos em indivíduos HIV positivos, a fim de fornecer uma visão aprofundada dos aspectos que contribuem para a virulência e resistência desse patógeno oportunista.

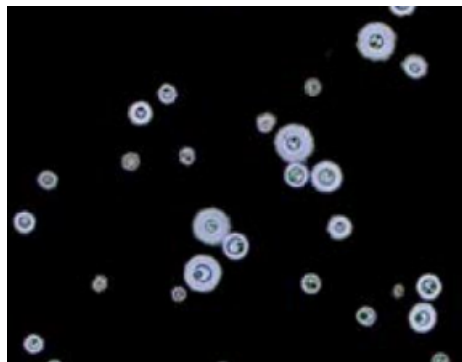
METODOLOGIA

Este artigo se baseia em uma revisão bibliográfica narrativa para explorar os fatores de virulência expressos por *Cryptococcus neoformans*, bem como os métodos de diagnóstico, opções de tratamento, e as interações do fungo com o sistema imunológico, especialmente em pacientes HIV positivos. Para a coleta de dados foram realizadas buscas em plataformas como SciELO, PubMed e Google Acadêmico utilizando os seguintes Descritores em Ciências da Saúde: *Cryptococcus*, *Cryptococcus neoformans*, fatores de virulência, criptococose, meningite criptococócica, patogênese, diagnóstico, mecanismo de resistência. Além dos descritores, foram considerados como limites publicações dos últimos dez anos nos idiomas Português, Inglês e Espanhol.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um aspecto fundamental no diagnóstico e manejo da criptococose é a detecção precisa do agente etiológico. A identificação inicial de *C. neoformans* pode ser realizada através de microscopia direta, que envolve a análise de amostras biológicas diversas, incluindo sangue, escarro, urina, líquido cefalorraquidiano (LCR) e aspirados de medula óssea. Após a coleta, as amostras são preparadas e examinadas sob microscópio óptico para verificar a presença do fungo. Um aspecto crucial neste processo é a utilização do corante tinta da China (nanquim), que é fundamental para uma observação detalhada. Este corante não penetra a cápsula do patógeno, permitindo a visualização clara da célula interna corada, conforme mostra a Figura 4 (HOLTRY, 2020).

Figura 4 - *Cryptococcus Neoformans* identificado após coloração de Tinta da China em amostra de líquido. Aumento de 400X



Fonte: Moraes, 2018.

O diagnóstico da criptococose requer a detecção do organismo em si ou do seu polissacarídeo capsular, conhecido como glucuronoxilomanano (GXM), nos materiais previamente coletados (MAY, et al.; 2015). A escolha do teste diagnóstico deve levar em consideração as facilidades e recursos disponíveis em cada local. Adicionalmente, o cultivo do fungo em meio ágar Sabouraud representa o padrão ouro no diagnóstico. Este meio proporciona condições ideais para o crescimento fúngico, não ultrapassando o período de sete dias, em temperaturas variando entre 25° C e 37° C. Notavelmente, o desenvolvimento fúngico pode ser observado já nas primeiras 48 horas (SACRAMENTO, 2021).

Outras metodologias diagnósticas complementares incluem a detecção da atividade da urease nos meios de cultura. Este teste verifica a capacidade de *C. neoformans* em metabolizar ureia, produzindo uma mudança colorimétrica no meio. Além disso, a produção de melanina por *C. neoformans* pode ser observada ao cultivar as colônias em um substrato difenólico adequado, o que resulta em uma pigmentação marrom distintiva nas paredes celulares das colônias (MOKOBI, 2021).

Um teste altamente sensível e específico na detecção do antígeno em casos de meningite criptocócica é a análise do antígeno polissacarídeo capsular de *Cryptococcus*. Este método diagnóstico é amplamente utilizado e envolve a análise do líquido cefalorraquidiano, soro ou urina, fazendo uso de imunoenaios enzimáticos ou aglutinação de partículas de látex revestidas com anticorpos direcionados ao referido antígeno polissacarídeo (MOKOBI, 2021).

A implementação do ensaio de antígeno criptocócico de fluxo lateral no ponto de atendimento representa uma alternativa mais econômica e sensível em comparação aos testes sorológicos anteriores. Esse teste tem a capacidade de identificar a disseminação da infecção em estágios muito iniciais, facilitando estudos de coorte em escala global. Como resultado, foram reveladas taxas de prevalência de 2 a 21% de antígenos criptocócicos em pacientes com infecção por HIV (MAY, et al.; 2015).

O teste diagnóstico, Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay (CRAG-LFA), é um método de diagnóstico que fornece um resultado definitivo em cerca de 10 minutos, que dispensa a necessidade de instalações físicas especializadas. Além disso, é de utilização simples e a interpretação dos resultados é descomplicada. Esse teste é recomendado para o diagnóstico qualitativo ou semiquantitativo dos antígenos pertencentes ao gênero *Cryptococcus* (SACRAMENTO, 2021).

O manejo da criptococose visa primordialmente reduzir ou eliminar completamente a carga fúngica do organismo do paciente, mantendo-a controlada ou erradicando-a (ALVES, 2022). O tratamento específico para infecções por *C. neoformans* varia conforme a fase e a severidade da doença, bem como a localização da infecção no corpo. Por isso, é fundamental adaptar o regime terapêutico às circunstâncias individuais de cada caso. A Organização Mundial da Saúde (OMS) aconselha a utilização de três estágios de terapêutica utilizados nas infecções criptocócicas. Estas fases são divididas em: indução, consolidação e a manutenção. (SOUSA, 2023).

A fase de indução se baseia na redução abrupta da carga fúngica tendo assim, um tempo de duração aproximado de 2 semanas para que se concretize. Já a fase de consolidação tem como principal propósito manter o parâmetro de negatividade da infecção, além disso, tentar manter os níveis clínicos e laboratoriais equilibrados, levando em torno de 8 semanas para consolidação propriamente dita. Na fase de manutenção é o momento que o paciente obtém doses sem interrupções de antifúngicos, este processo ocorre na chamada terapia profilática, que ocorre por no mínimo um ano (PIZANI, 2015).

A forma de tratamento irá depender da condição do indivíduo, ou seja, se ele é imunossuprimido ou não, se está contaminado pelo *C. gattii* ou *C. neoformans*, entre outras características. Para pacientes HIV positivos com criptococose, a fase de indução envolve a administração de Anfotericina desoxicolato numa dosagem de 0,7- 1 mg/kg associada com fluconazol a 800 mg/dia administrado via oral ou via endovenosa, estendendo-se por um período mínimo de 14 dias. Prosseguindo para a fase de consolidação, mantém-se a administração de fluconazol a 800 mg/dia por aproximadamente 8 semanas. A etapa final, a fase de manutenção, consiste na administração continuada de fluconazol, ajustada para uma dosagem de 200 a 400 mg/dia, por um período aproximado de um ano. O ciclo terapêutico é concluído somente após a confirmação da ausência total de carga viral, verificada em intervalos de três meses, garantindo a efetividade e a sustentabilidade do tratamento (SANTOS, 2019).

No entanto, o regime terapêutico mais amplamente empregado para combater a criptococose consiste no uso de um arsenal farmacológico que inclui anfotericina B, fluconazol, itraconazol e fluocitosina. Essa estratégia é reconhecida por sua eficiência no manejo da doença. Importante ressaltar que, no Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) assegura a disponibilidade gratuita de anfotericina B e itraconazol para pacientes com criptococose (SAÚDE, 2023).

Especificamente para o tratamento da meningite criptocócica, a combinação de anfotericina B com fluconazol é frequentemente utilizada, maximizando a eficácia terapêutica. Para casos de criptococose que não afetam as meninges, o fluconazol isoladamente tem se mostrado altamente eficaz, conforme relatado por Revankar (2021). Estas abordagens refletem a necessidade de adaptar o tratamento ao tipo específico e gravidade da infecção criptocócica (REVANKAR, 2021)

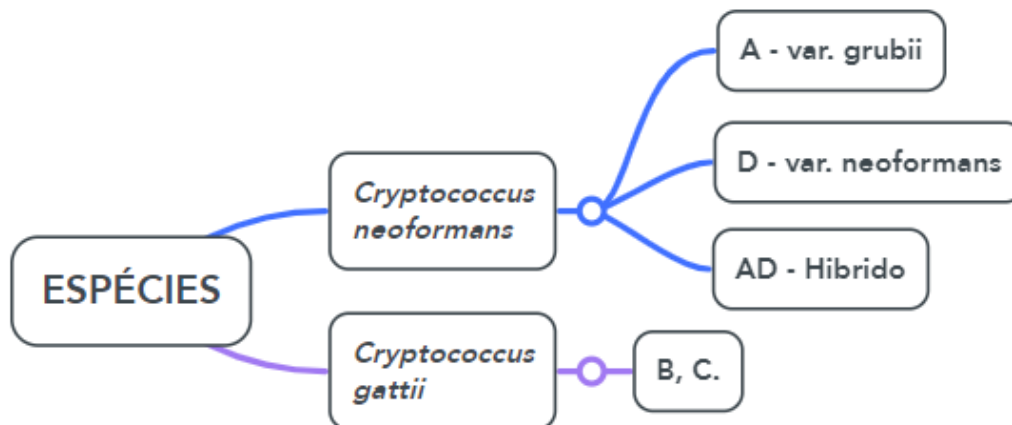
Baseado na Secretaria de Vigilância em Saúde, ainda não há medidas preventivas eficazes e particularmente efetivas para o tratamento de criptococose, são vistas apenas algumas atividades educativas relacionadas aos agravantes da infecção e seus riscos, utilizando medidas de controles dos principais transmissores da doença, sendo eles, os pombos, mantendo assim um controle de sua proliferação, além disso, dobrar os precauções com locais que possam servir de reserva de excrementos, podendo assim gerar a contaminação (PIZANI, 2015).

Mudando o foco para os aspectos microbiológicos do *Cryptococcus*, torna-se relevante destacar os fatores de virulência que são fundamentais para a sua patogenicidade. Os principais fatores de virulência estudados em *Cryptococcus* incluem a produção de uma cápsula de polissacarídeo, a biossíntese de melanina, e a habilidade de se replicar em temperatura corporal de 37°C (IDNURM, 2015).

C. neoformans possui uma cápsula mucopolissacarídica formada por aproximadamente 90% de glucuronoxilomanana (GXM - um polímero de alto peso molecular), 7% de galactoxilomanana (GalXM) e 3% de manoproteínas (MP - moléculas que compõem a cápsula em menor número). Essa cápsula favorece a adaptação da levedura no ambiente e no organismo humano, dificultando a fagocitose pelos macrófagos e permitindo sua sobrevivência no interior dos mesmos. Leveduras encapsuladas possuem a capacidade de evadir o sistema imune, tornando então a cápsula o principal fator de virulência. Os polissacarídeos componentes da cápsula são produzidos pelo fungo no citoplasma e levados para o meio extracelular através de microcorpos ou vesículas. Com o rompimento dessas vesículas, os elementos capsulares são liberados e se unem à parede celular, aumentando o tamanho da cápsula. Alguns fatores interferem no crescimento da cápsula, como PH, nutrientes, temperatura, entre outros. (XIMENES, 2014).

O componente capsular predominante, a glucuronoxilomanana, um polissacarídeo de natureza complexa, sendo que a sua variação molecular determina os diferentes sorotipos A, B, C, D e AD, conforme o esquema apresentado a seguir (RAMOS, 2015).

Figura 5 - Sorotipos das espécies de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*.



Fonte: Adaptado de Ramos, 2015.

Contudo, a presença da cápsula não é essencial para a sobrevivência e replicação normais da levedura, uma vez que mutantes sem cápsula podem subsistir e se reproduzir in vitro. Entretanto, a sua ausência acarreta em deficiências de virulência. Estudos revelaram que o polissacarídeo da cápsula inibe a fagocitose. Isso pode ser explicado de maneira mais plausível pela distribuição da maioria dos epítomos de ligação aos receptores dos macrófagos, principalmente encontrados nos componentes da parede celular, sendo que a cápsula atua como uma espécie de "escudo" que oculta esses epítomos da célula fagocítica (ZARAGOZA, 2018).

C. neoformans possui a capacidade de produzir melanina como parte de sua estratégia de adaptação ao hospedeiro e evasão, evitando a fagocitose por células do sistema

imunológico e aumentando sua resistência a fármacos. A melanina é um pigmento preto ou castanho escuro de alta complexidade estrutural e desempenha um papel crucial no corpo humano, como a fotoproteção, quelatação de íons metálicos, a capacidade de absorver radiação ultravioleta, transmissão de sinais neurais e termorregulação (GOTAY, 2020)

Pesquisas indicam que a melanina atua como um neutralizador de radicais livres, proporcionando proteção às células de *C. neoformans* contra espécies reativas de oxigênio e nitrogênio geradas tanto no ambiente como in vivo pelas células do sistema imunológico do hospedeiro. Além disso, a melanina impede a fagocitose das células em condições in vivo (NICHOLS, 2021).

Cryptococcus é capaz de sintetizar melanina a partir de diversos substratos fenólicos, incluindo o neurotransmissor dopamina. Essas características combinadas contribuem para que *Cryptococcus* seja um patógeno discreto (BAHN; et al.; 2020).

Além disso, um aspecto notável na virulência de *C. neoformans* é sua capacidade de crescimento ótimo a 37°C, uma característica que parece contribuir para sua proteção contra acumulação de mutações deletérias. Esta habilidade sugere um papel fundamental na manutenção da integridade genômica do patógeno e na sua eficiência patogênica em hospedeiros mamíferos. Proteínas essenciais para a tolerância a altas temperaturas incluem a superóxido dismutase de manganês, um componente da resposta antioxidante mitocondrial, proteína que desempenha um papel significativo no crescimento em altas temperaturas e na virulência. Além disso, a trealose, um açúcar produzido por fungos, atua como um escudo protetor para *C. neoformans*, ajudando-o a resistir a estresses internos e externos, incluindo temperaturas elevadas. Vale ressaltar que os componentes da via de biossíntese da trealose desempenham um papel crucial na virulência em diversos modelos de infecção, bem como no crescimento em altas temperaturas (ESHER; et al.; 2018).

Na interação entre macrófagos e *C. neoformans*, ocorre um mecanismo conhecido como "cavalo de Troia". Nesse processo, a levedura consegue permanecer viva no interior do macrófago, permitindo que o fungo sobreviva e evite a sua própria destruição. Dentro da célula fagocítica, a levedura se reproduz e persiste nesse ambiente por períodos prolongados. A rápida replicação dos fungos pode levar à ruptura dos macrófagos, mas as células de levedura podem ser liberadas dessas células através de um processo chamado de vomocitose, possibilitando a sua transferência para outros macrófagos. Além disso, dependendo do nível de ativação dos macrófagos, as células de levedura podem ser efetivamente destruídas e removidas do organismo (ZARAGOZA, 2018).

Estudos indicam que a criptococose é a micose sistêmica mais comum em pacientes com HIV/AIDS, e essa condição está fortemente associada a um alto índice de óbitos. A forma clínica predominante da doença é a meningite criptocócica devido à afinidade do fungo pelo sistema nervoso central. Nessas populações de pacientes, as taxas de mortalidade variam consideravelmente, abrangendo um espectro que vai de 10% a 73% dos casos (PIZANI, 2015).

O HIV tem uma forte relação com as células TCD4+, pois o vírus invade essas células específicas e as utiliza para se replicar. Ao infectar e destruir as células TCD4+, o HIV enfraquece o sistema imunológico do indivíduo, tornando-o mais suscetível a infecções e doenças como a criptococose (MOREIRA, 2017).

A resistência antifúngica surge devido à disseminação ampla de agentes antifúngicos tanto na esfera médica quanto na agricultura, impulsionando a transformação de cepas que se tornam resistentes e mesmo o surgimento de novas variedades de fungos. No caso de pacientes portadores do vírus HIV acometidos pela meningite criptocócica, a terapêutica

preconizada costuma englobar a administração combinada de Anfotericina B, flucitosina e fluconazol. Entretanto, a falta de acesso a medicamentos antifúngicos de primeira linha e o aumento das taxas de resistência antifúngica têm como consequência a variação substancial nas taxas de mortalidade em um ano para esses pacientes, com índices oscilando entre 50% e 100% em regiões carentes de recursos, contrastando com uma faixa de 10% a 30% em locais mais favorecidos (BERMAS, Arianne; et al.; 2020).

A interação entre a patogenicidade do *C. neoformans* e sua resistência aos antifúngicos em pacientes soropositivos para o HIV constitui um campo de estudo delicado e de grande importância. Esta preocupação surge do fato de que indivíduos com HIV apresentam uma suscetibilidade elevada à criptococose. Além disso, o uso prolongado de agentes antifúngicos, aliado ao estado de imunossupressão causado pelo HIV, pode levar ao desenvolvimento de resistência por parte do *C. neoformans*. Este cenário cria desafios complexos e crescentes no tratamento eficaz da criptococose nessa população específica, exigindo uma abordagem terapêutica cuidadosa e adaptada às circunstâncias (CARDOSO, 2013)

CONCLUSÃO

Diante das informações apresentadas ao longo do trabalho, é possível analisar diversos pontos a serem discutidos para novos tratamentos e ações públicas visando a melhoria dos casos de criptococose, principalmente em pacientes HIV positivos. Neste contexto, pudemos observar que a saúde pública é um ponto crucial para a diminuição de casos de criptococose, já que se trata de uma infecção oportunista, gerando assim casos clínicos preocupantes. Além disso, os setores de análise ambiental têm um papel essencial na luta contra a doença, visto que os principais vetores são os pombos, que ocupam grande parte da fauna urbana.

O fungo em questão possui diversos fatores de virulência, tais como cápsula mucopolissacarídica, produção de melanina e termotolerância, que são as características mais importantes e que mais o diferenciam dos demais fungos. A importância do estudo da patogenicidade se encontra nítida ao longo das análises realizadas, levando assim à procura de novos tratamentos para os casos diversos de criptococose, sempre levando em consideração as diferenças socioeconômicas, disparidade de saúde, variações em situações de moradia e contextos gerais.

Os estudos apresentados até o momento indicam um grande avanço na pesquisa de tratamentos voltados a infecções por *Cryptococcus*. A procura por novos tratamentos se encontra em uma estrada extremamente árdua, porém com intuições promissoras. É ideal que os novos medicamentos possam entrar no mercado farmacêutico de forma favorável e de baixo custo, visto que uma grande parcela da população possui uma receita escassa para aquisição de fármacos.

A resistência dos fungos em questão é um dos fatores mais preocupantes, principalmente em pacientes imunossuprimidos que necessitam realizar um tratamento específico e diferenciado dos demais. Portanto, as análises para criação de novos métodos de tratamento devem ser bem avaliadas para que possam se encaixar nos perfis dos infectados. É necessária a colaboração de diversos profissionais da saúde, incluindo médicos, biomédicos, enfermeiros, farmacêuticos e sanitaristas, para o diagnóstico, tratamento, prevenção e medidas que melhorem as condições de saúde em geral.

REFERÊNCIAS

ALVES, Marla. J. **Criptococose em Pacientes com HIV/AIDS Diagnosticados em Unidade de Referência no Amazonas: Genótipos de *Cryptococcus* Envolvidos, Características Clínico Epidemiológicas dos Pacientes e Avaliação do Ambiente Domiciliar como Fonte de Infecção.** Publicado em: Instituto Oswaldo Cruz, 2022. Disponível em:

https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/56014/marla_alves_ioc_dout_2022.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 09 de outubro de 2023 às 10h45.

ARAÚJO, Amanda C. **Isolamento e Identificação de *Cryptococcus* spp. a partir de Amostras Ambientais do entorno de Hospitais da cidade de Belo Horizonte.** Publicado em: Repositório da Universidade Federal de Minas Gerais, 2022. Disponível em:

<https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/50878/1/DISSERTA%C3%87%C3%83O%20AMANDA%20C.%20ARA%C3%9AJO.pdf>. Acesso em: 25 de Agosto de 2023 às 14h33.

BAHN, Yong-Sun, et al.; **Microbe Profile: *Cryptococcus neoformans* species complex.**

Publicado em: Microbiology Society, 2020. Disponível em:

<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/micro/10.1099/mic.0.000973>. Acesso em: 29 de Novembro de 2023 às 14h59.

BERMAS, Arianne; et al. **Combating the evolution of antifungal resistance in**

***Cryptococcus neoformans*.** Publicado em: Molecular Microbiology, 2020. Disponível em:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/mmi.14565>. Acesso em: 12 de Outubro de 2023 às 09h14.

CARDOSO, Natália A. **Criptococose: Uma Revisão.** Publicado em: Repositório da Universidade Federal de Minas Gerais, 2013. Disponível em:

https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/BUBD-9BQFVH/1/monografia___nat_lia_an_cio_cardoso.pdf. Acesso em: 08 de Novembro de 2023 às 23h15.

CAVALCANTE, Adeilson L. **Guia de Vigilância em Saúde.** Publicado em: Guia de Vigilância em Saúde, vol. 1, cap. 1, p.35, 2017. Disponível em:

https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_volume_1.pdf. Acesso em: 08 de Novembro de 2023 às 21h47.

EL-ATOUM, Mohammad,. et al. **Persistent neurological symptoms and elevated intracranial pressures in a previously healthy host with cryptococcal meningitis.**

Publicado em: BMC Infectious Diseases, 2023. Disponível em:

<https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-023-08349-y>. Acesso em: 18 de Outubro de 2023 às 13h40.

ESHER, Shannon K. et al.; **Mecanismos patogênicos criptocócicos: Uma viagem perigosa do meio ambiente ao cérebro.** Publicado em: Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, 2018.

Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5909089/>. Acesso em: 17 de Outubro de 2023 às 13h38.

ESPANÃ, Jaime D. A. **Efeito dos Inibidores da Bomba de Prótons na Sensibilidade in vitro e Inibição da Produção de Melanina em *Cryptococcus* spp.** Publicado em: Repositório da Universidade Federal do Ceará, 2017. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/26376/1/2017_dis_jdaespa%C3%B1a.pdf. Acesso em: 02 de Outubro de 2023 às 20h19.

EVANGELISTA, Antonio J. de J. **Efeito do Bloqueio das Proteínas HSP90 sobre a Sensibilidade a Antifúngicos e Produção de Fatores de Virulência no Complexo *Cryptococcus neoformans*/C. gattii.** Publicado em: Repositório da Universidade Federal do Ceará, 2015. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/13763/1/2015_dis_ajjevangelista.pdf. Acesso em: 12 de Setembro de 2023 às 19h48.

FRANÇA, Fernanda S., et al.; **Micologia e Virologia.** Publicado em: Editora Sagah, 2018. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/reader/books/9788595026827/pageid/2>. Acesso em: 29 de Agosto às 20h20.

FREIRE, Bárbara L. de S., et al; **Criptococose Pulmonar em Paciente Imunocompetente.** Publicado em: Revista Médica de Minas Gerais, 2017. Disponível: <https://rmmg.org/artigo/detalhes/2645>. Acesso em: 09 de Outubro de 2023 às 16h34.

GOTAY, Wilker J. P. **Atividade Antifúngica da Prometazina e Clorpromazina contra Células Planctônicas e Biofilmes de Espécies do Complexo *Cryptococcus neoformans* / *Cryptococcus gattii*.** Publicado em: Repositório da Universidade Federal do Ceará, 2020. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/53912/1/2020_dis_wjpgotay.pdf. Acesso em: 08 de Novembro de 2023 às 21h09.

HOLTRY, Brian. ***Cryptococcus Neoformans*.** Publicado em: Departamento de Microbiologia, Medicina e Patologia, Faculdade de Medicina e Saúde, 2020. Disponível em: <https://www.antiinfectivemeds.com/fungal-infections/cryptococcus-neoformans/>. Acesso em: 10 de Setembro de 2023 às 17h34.

IDNURM, Alexander.; et al.; **Rising to the challenge of multiple *Cryptococcus* species and the diseases they cause.** Publicado em: National Library of Medicine, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25983191/>. Acesso em: 04 de Outubro de 2023 às 14h38.

JÚNIOR, E.C.A. ***Cryptococcus*: isolamento ambiental e caracterização bioquímica.** Publicado em: Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia, 2014. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/abmvz/a/kfvnHV7zPgCzLgRcWmJVKRg/#>. Acesso em: 17 de Outubro de 2023 às 15h00.

JÚNIOR, José N. V. **Estudo clínico-epidemiológico da meningite criptocócica em pacientes HIV negativos em um centro de referência no Piauí**. Publicado em: Fundação Oswaldo Cruz, 2015. Disponível em:
https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/iciict/24174/jose_junior_ioc_mest_2015.pdf?sequence=2&isAllowed=yhttps://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/69626/1/2021_dis_cpfreire.pdf. Acesso em: 03 de Setembro de 2023 às 21h07.

KWON-CHUNG, Kyung., et al. ***Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii*, os agentes etiológicos da criptococose**. Publicado em: Cold Spring Harbour Perspectives in Medicine. Disponível em: <https://perspectivesinmedicine.cshlp.org/content/4/7/a019760.full>. Acesso em: 19 de Outubro de 2023 às 14h28.

LIMA, Ewerton R. A. de. **Meningite Criptocócica: Uma Revisão Sobre o Aspecto Epidemiológico, Patogênese, Manifestações Clínicas, Diagnóstico e Propostas Terapêuticas**. Publicado em: Repositório da Universidade Federal de Pernambuco, 2023. Disponível em:
<https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/50476/1/TCC%20Ewerton%20Raika%20Ara%20c3%20bajo%20de%20Lima.pdf>. Acesso em: 24 de Setembro de 2023 às 15h00.

LIMA, Sávilla P. S. de., et al. **Meningite em pessoas vivendo com HIV: Aspectos clínicoepidemiológicos de casos em um hospital de referência no Estado do Pará, Brasil**. Publicado em: Brazilian Journal of Health Review, 2021. Disponível em:
<https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/download/30356/pdf/77742>. Acesso em: 13 de Setembro de 2023 às 23h24.

LOAIZA, Estefanía C., et al. **Meningitis por criptococo**. Publicado em: Revista Médica Sinergia, Vol.6, Núm.7, 2021. Disponível em:
<https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/689/1249>. Acesso em: 09 de Outubro de 2023 às 21h45.

MACHADO, Herion A. da S. **Prevalência do antígeno criptocócico utilizando Lateral Flow Assay (LFA) no screening de pacientes com HIV/AIDS**. Publicado em: Fundação Oswaldo Cruz, 2015. Disponível em:
https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/iciict/14593/herion_machado_ioc_mest_2015.pdf. Acesso em: 24 de Setembro de 2023 às 22h00.

MAY, Robin C., et al.; ***Cryptococcus* : de saprófito ambiental a patógeno global**. Publicado em: National Library of Medicine, 2015. Disponível:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5019959/>. Acesso em: 22 de Setembro de 2023 às 22h00.

MIRANDA, Bárbara A. **Coinfecções no contexto da criptococose: levantamento de estudos clínicos e experimentais**. Publicado em: Repositório da Universidade Federal de Minas Gerais, 2019. Disponível em: https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/ICBB-BDFRY9/1/b_rbara_miranda_monografia.pdf. Acesso em: 15 de Setembro de 2023 às 09h00.

MOKOBI, Faith. **Cryptococcus neoformans – Uma Visão Geral**. Publicado em: Microbenotes, 2021. Disponível em: <https://microbenotes.com/cryptococcus-neoformans/#morphology-of-cryptococcus-neoformans>. Acesso em: 16 de Setembro de 2023 às 10h00.

MORAES, Gabrielle Y. B. **Fisiopatologia da Criptococose em Pacientes com HIV/AIDS e o Papel do Biomédico**. Publicado em: Revista Saúde em Foco, Edição nº 10, 2018. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/042_FISIOPATOLOGIA_DA_CRIPTOCOCOSE_EM_PACIENTES.pdf. Acesso em: 08 de Novembro de 2023 às 21h21.

MOREIRA, Larissa A. **Meningoencefalite Causada por *Cryptococcus neoformans* em Pacientes Portadores de HIV/AIDS**. Publicado em: Revista Educação em Foco, Edição nº 9, 2017. Disponível em: https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2018/06/009_meningoencefalite.pdf. Acesso em: 08 de Novembro de 2023 às 23h01.

NASCIMENTO, Carlos R. S. do. **Estudo da estrutura populacional, virulência e métodos de preservação em cepas mistas de *Cryptococcus neoformans* e *Cryptococcus gattii* de origem ambiental e clínica**. Publicado em: Fundação Oswaldo Cruz. Disponível em: https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/37807/carlos_nascimento_ini_dout_2018.pdf?sequence=2&isAllowed=y. Acesso em: 24 de Setembro de 2023 às 20h12.

NICHOLS, Connie B. **Visualização e documentação da produção de cápsulas e melanina em *Cryptococcus neoformans***. Publicado em: National Library of Medicine, 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8323260/>. Acesso em: 08 de Novembro de 2023 às 20h18.

OLIVEIRA, Aline S. de. **Criptococose: Padrões de Mortalidade no Brasil e Morbimortalidade em Hospital de Referência do Ceará**. Publicado em: Repositório da Universidade Federal do Ceará, 2018. Disponível em: https://repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/35195/2/2018_dis_asoliveira.pdf. Acesso em: 21 de Agosto de 2023 às 10h00.

OLIVEIRA, Letícia V. V. de. **Criptococose: Causas, Tratamento e Epidemiologia**. Publicado em: Repositório da Universidade Federal de São Paulo, 2020. Disponível em:

<https://repositorio.unifesp.br/bitstream/handle/11600/58977/TCC%20Let%c3%adcia%20Ven%c3%a2ncio.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 30 de Setembro de 2023 às 13h00.

OLIVEIRA, Lucas D. Q. de. **Influência dos Óleos Essenciais de Cinnamomum Cassia e Cymbopogon Flexuosus sobre a Suscetibilidade e Fatores de Virulência em Leveduras do Complexo Cryptococcus Neoformans**. Publicado em: Repositório da Universidade Federal de Goiás, 2017. Disponível em:

<https://repositorio.bc.ufg.br/tedeserver/api/core/bitstreams/1f18125d-1961-4480-9bbb-1b2bd4d76ef9/content>. Acesso em: 14 de Setembro de 2023 às 12h00.

PIMENTEL, Narla V. G. **Caracterização Funcional de RAD53 de Cryptococcus Neoformans**. Publicado em: Repositório da Universidade de Brasília, 2017. Disponível em: https://bdm.unb.br/bitstream/10483/23937/1/2017_NarlaVerorrayneGoncaloPimentel_tcc.pdf. Acesso em: 02 de Outubro de 2023 às 20h56.

PIZANI, Amanda T. **Criptococose em pacientes HIV positivos: Revisão sistemática da literatura**. Publicado em: Academia de Ciência e Tecnologia, 2015. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/microbiologia/microbiologia_das_infeccoes/10-Criptococose-em-pacientes-HIV-positivo-Revisao-sistematica-da-literatura.pdf. Acesso em: 16 de Setembro de 2023 às 10h27.

PIZANI, Amanda T. **Criptococose em pacientes HIV positivos: Revisão sistemática da literatura**. 2015. Disponível em: https://www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/biblioteca-digital/microbiologia/microbiologia_das_infeccoes/10-Criptococose-em-pacientes-HIV-positivo-Revisao-sistematica-da-literatura.pdf. Acesso em: 12 de Outubro de 2023 às 10h00.

PIZANI, Amanda T., et al. **Criptococose em Pacientes HIV Positivos: Revisão Sistemática da Literatura**. Publicado em: Revista Saúde UniToledo, 2017. Disponível em: <http://ojs.toledo.br/index.php/saude/article/view/2439/105>. Acesso em: 23 de Setembro de 2023 às 12h39.

PREVENTION, Centers for D. C. and. **Infecção por C. neoformans: Sobre a infecção**. Publicado em: Centers for Disease Control and Prevention, 2020. Disponível em: <https://www.cdc.gov/fungal/diseases/cryptococcosis-neoformans/definition.html>. Acesso em: 04 de Outubro de 2023 às 21h35.

RAMOS, Karine B. **Variação Fenotípica e Genotípica de Isolados do Complexo de Espécies Cryptococcus neoformans/gattii: Revisão De Literatura**. Publicado em: Repositório da Universidade Federal de Santa Catarina, 2015. Disponível em: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/174870/TCC%20Karine%20Benitez%20Ramos.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 16 de Outubro de 2023 às 22h56.

REVANKAR, Sanjay G. **Criptococose**. Publicado em: Manual MSD - Versão para Profissionais da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-infecciosas/fungos/criptococose>. Acesso em: 14 de Outubro de 2023 às 21h00.

RIBEIRO, Maria F. de P. **Isolamento de Cryptococcus neoformans em fezes de pombos (Columba livia) em praças públicas de São José dos Campos-SP**. Publicado em: Repositório da Universidade Paulista, 2017. Disponível em: https://repositorio.unip.br/wp-content/uploads/2020/12/V35_n1_2017_23a27.pdf. Acesso em: 19 de Setembro de 2023 às 20h00.

RIBEIRO, Maria F. de P., et al. **Isolamento de Cryptococcus neoformans em fezes de pombos (Columba livia) em praças públicas de São José dos Campos-SP**. Publicado em: Repositório da Universidade Paulista, 2017. Disponível em: https://repositorio.unip.br/wp-content/uploads/2020/12/V35_n1_2017_23a27.pdf. Acesso em: 30 de Setembro de 2023 às 12h48.

ROCHA, Nathália L. **Imagem autoral**, 2015. Disponível em: Acervo pessoal. Acesso em: 25 de Setembro de 2023 às 08h00.

SACRAMENTO, Adriana P. **Teste Diagnóstico, Point Of Care, de Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay (Crag-Lfa) para Detecção de Infecção por Cryptococcus e Diagnóstico de Meningite Criptocócica em Pessoas Vivendo com o Vírus da Imunodeficiência Humana (PVHIV)**. Publicado em: Ministério da Saúde: Relatório para Sociedade, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2021/Sociedade/20210614_resoc252_crag_lfa_meningite_final.pdf. Acesso em: 08 de Novembro de 2023 às 15h09.

SANTOS, Daniel de A. **Diretrizes Clínicas Protocolos Clínicos: Meningite Criptocócica**. Publicado em: Fundação Hospitalar do estado de Minas Gerais, p.64, 2019. Disponível em: www.fhemig.mg.gov.br. Acesso em: 12 de Outubro de 2023 às 20h00.

SAÚDE, Ministério da S. **Resolução - RDC Nº 194, de 8 de Julho de 2002**. Publicado em: Regulamento da ANVISA, 2023. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/rdc0194_08_07_2002.html. Acesso em: 13 de Outubro de 2023 às 16h00.

SAÚDE, Ministério da. **Criptococose**. Publicado em: Ministério da Saúde. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/criptococose#:~:text=A%20variante%20C.,sa%C3%BAde%20em%20todo%20o%20mundo>. Acesso em: 26 de Setembro de 2023 às 16h05.

SOUZA, Naira S. O. de, et al; **Em busca de novos antifúngicos para o tratamento da criptococose**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, p.56, 2023. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rsbmt/a/MKtNFDzK9hTDXrLCjSghhms/?lang=en>. Acesso em: 10 de Outubro de 2023 às 20h00.

SRIKANTA, Deepa. ***Cryptococcus neoformans* : curiosidade histórica sobre o patógeno moderno**. Publicado em: National Library of Medicine, 2014. Disponível: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3938112/>. Acesso em: 20 de Setembro de 2023 às 18h00.

STOTT, Katharine E. **Meningoencefalite criptocócica: hora de agir**. Publicado em: National Library of Medicine, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33872594/>. Acesso em: 16 de Outubro de 2023 às 23h01.

TEXTS, Libre. **Microbiologia (OpenStax): Mecanismos Microbianos de Patogenicidade**. Publicado em: Libre Texts Biology, 2022. Disponível em: [https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Microbiology_\(OpenStax\)/15%3A_Microbial_Mechanisms_of_Pathogenicity](https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Microbiology/Microbiology_(OpenStax)/15%3A_Microbial_Mechanisms_of_Pathogenicity). Acesso em: 22 de Agosto de 2023 às 18h40.

XIMENES, Pamella de B. **Perfil de Carboidratos de Parede Celular de *Cryptococcus neoformans* e Capacidade de Formação do Biofilme para Avaliação do Tratamento da Criptococose Experimental**. Publicado em: Repositório da Universidade Federal de Pernambuco, 2014. Disponível em: <https://repositorio.ufpe.br/bitstream/123456789/26266/1/DISSERTA%c3%87%c3%83O%20Pamella%20de%20Brito%20Ximenes.pdf>. Acesso em: 12 de Outubro de 2023 às 20h09.

ZARAGOZA, Oscar. **Princípios básicos da virulência do *Cryptococcus***. Publicado em: National Library of Medicine, 2018. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6550552/>. Acesso em: 21 de Agosto de 2023 às 09h00.